

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 9/20	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/64415 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. November 2000 (02.11.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/03612 (22) Internationales Anmeldedatum: 20. April 2000 (20.04.00) (30) Prioritätsdaten: 199 18 325.2 22. April 1999 (22.04.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): EURO- CELTIQUE S.A. [LU/LU]; 122, Boulevard de la Petrusse, L-2330 Luxemburg (LU). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): REIN, Hubert [DE/DE]; (DE). STEFFENS, Klaus-Jürgen [DE/DE]; Hommelsheim- strasse 9-11, D-53359 Rheibach/Flerzheim (DE). (74) Anwalt: MAIWALD, Walter; Maiwald Patentanwalts-GmbH, Elisenhof, Elisenstrasse 3, D-80335 München (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen</i> <i>Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen</i> <i>eintreffen.</i>	
(54) Title: METHOD FOR PRODUCING A WATER-INSOLUBLE AMORPHOUS OR PARTIALLY AMORPHOUS CONTROLLED RELEASE MATRIX (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINER WASSERUNLÖSLICHEN AMORPHEN ODER TEILAMORPHEN RETARDMATRIX (57) Abstract <p>The invention relates to a method for producing pharmaceutical forms or preliminary stages thereof by means of extrusion. The pharmaceutical form has a matrix in which the active agent is contained essentially, and whose essential characteristics are determined by the extrusion process and which comprises a polysaccharide and/or a derivative thereof and/or a complex thereof and/or any mixture of the aforementioned substances with other substances and/or saccharides and/or derivatives thereof as an essential constituent, and at least one pharmaceutically active substance. The invention also relates to a pharmaceutical form which has a matrix in which the active agent is contained essentially, and whose essential characteristics are determined by the extrusion process, and which comprises a polysaccharide and/or a derivative thereof and/or a complex thereof and/or any mixture of the aforementioned substances with other substances and/or saccharides and/or derivatives thereof as an essential constituent, and at least one pharmaceutically active substance. Finally, the invention also relates to the use of said pharmaceutical form for producing granulates for tableting and filling capsules, for further processing using injection moulding techniques and as an auxiliary material for direct tableting and/or for producing monobloc pharmaceutical forms.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Vorstufen davon mittels Extrusion, wobei die Arzneiform eine den Wirkstoffgehalt im wesentlichen enthaltende Matrix aufweist, die in ihren wesentlichen Eigenschaften durch die Extrusion ausgebildet wird, und ein Polysaccharid und/oder ein Derivat davon und/oder einen Komplex davon und/oder eine beliebige Mischung der vorgenannten Substanzen mit anderen Substanzen und/oder Sacchariden und/oder Derivaten davon als wesentlichen Bestandteil der Matrix sowie mindestens eine pharmazeutisch wirksame Substanz umfasst. Die Erfindung betrifft weiterhin eine Arzneiform, welche eine den Wirkstoffgehalt im wesentlichen enthaltende Matrix, die in ihren wesentlichen Eigenschaften durch Extrusion ausgebildet ist, und ein Polysaccharid und/oder ein Derivat davon und/oder einen Komplex davon und/oder eine beliebige Mischung der vorgenannten Substanzen mit anderen Substanzen und/oder Sacchariden und/oder Derivaten davon als wesentlichen Bestandteil der Matrix sowie mindestens eine pharmazeutisch wirksame Substanz umfasst. Weiter betrifft die Erfindung die Verwendung der Arzneiform zur Herstellung von Granulaten für die Tablettierung und Kapselfüllung, zur Weiterverarbeitung mit Spritzgussverfahren, als Hilfsstoff bei der Direkttablettierung und/oder zur Herstellung von Monoblockarzneiformen.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidtschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verfahren zur Herstellung einer wasserunlöslichen
amorphen oder teilamorphen Retardmatrix

- 5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Vorstufen davon mittels Extrusion.

Die Erfindung betrifft weiterhin eine mittels Extrusionsverfahren herstellbare Arzneiform.

10

- Die Extrusion ist insbesondere in der Klebstoffindustrie oder auch der Kunststoffverarbeitung ein weit verbreiteter Prozeß zur Modifikation von Polysacchariden, insbesondere Stärken. Aus der Lebensmitteltechnologie ist die Extrusion zur Herstellung von stärkehaltigen Zubereitungen, wie etwa Nudeln, den sogenannten
- 15 Erdnußflips oder diversen Süßigkeiten bekannt. Jedoch werden bei allen diesen Produkten die Herstellungsbedingungen so gewählt, daß aufgeschäumte, sogenannte gepoppte Produkte entstehen.

- In der pharmazeutischen Technologie findet die Extrusion Verwendung zur
- 20 Verarbeitung von Wachsen, Fettalkoholen, Fetten sowie verschiedenen Thermoplasten und Duroplasten. Beschrieben werden beispielsweise extrudierte Matrices aus diversen Kunststoffverbindungen in der EP-A2-0 240 904, EP-A2-0 240 906 und in der EP-A2-0 358 105. Die Verarbeitung stärkehaltiger Mischungen zu pharmazeutischen Produkten (Kapselhüllen) mittels eines Spritzgußverfahrens
- 25 beschreibt die EP-B2-0 118 240. Wenig bekannt ist in diesem Zusammenhang, wie die verwendeten Polysaccharide beim Extrudieren verändert werden.

- Aus der EP-A-0 580 860 sind Extrusionsverfahren zur Herstellung von festen Dispersionen eines Wirkstoffs in einem Polymerträger bekannt. Unter den
- 30 verwendbaren Rohstoffen sind generell auch Stärke und Stärkederivate erwähnt. Für Präparate mit Stärke als Hauptbestandteil eignet sich das dort beschriebene Verfahren jedoch nicht.

- 2 -

In der pharmazeutischen Technologie besitzen die Arzneiformen die oral aufgenommen werden, also beispielsweise Tabletten, Dragees oder Kapseln, mit Abstand die größte Bedeutung. Zu diesen zählen auch die sogenannten Retard-

5 Arzneiformen, die eine relativ hohe Wirkstoffdosis enthalten und diese kontrolliert und gesteuert über einen längeren Zeitraum abgeben. Dies bedeutet für den Patienten, daß die Frequenz der Einnahme deutlich reduziert werden kann. Aus medizinisch-pharmakologischer Sicht liegt der Vorteil der Retard-Formen in einer sehr gleichmäßigen Wirkstoffkonzentration im Blut, die zu einer lang anhaltenden

10 Wirkung und zu wenig Nebenwirkungen führt. Bei der Formulierung von Retard-Arzneiformen kommt der sogenannten Matrixform eine wichtige Bedeutung zu. Unter Matrix versteht man einen Formkörper, also beispielsweise eine Tablette oder ein Dragee, aus indifferenten Hilfsstoffen, aus dem im Magen-Darm-Trakt die Wirkstoffe kontrolliert abgegeben werden. Die Freisetzung der Wirkstoffe geschieht

15 im allgemeinen teilweise über Diffusion, teilweise durch den langsamen Abbau der Matrix.

In der pharmazeutischen Technologie werden solche Matrices aus synthetischen Polymeren, wie etwa Polyacrylat oder Polyethylen hergestellt. In diesem

20 Zusammenhang sind auch Extrusionsverfahren zur Herstellung von Retardformen aus synthetischen Grundstoffen bekannt.

Ein prinzipieller Nachteil der bisher mittels Extrusionsverfahren hergestellten Arzneiformen liegt in der Verwendung von Wirkstoffträgern wie etwa Kunststoffen,

25 Wachsen oder auch Fettalkoholen. Diese nicht biologisch abbaubaren und teilweise umweltschädlichen Hilfsstoffe, wie etwa Restmonomere in den verwendeten Polymeren, sind bis heute für mittels Extrusionsverfahren hergestellter Arzneiformen, die eine kontrollierte und langsame Wirkstofffreisetzung erlauben, unabdingbar. Darüber hinaus ist kein Extrusionsverfahren zur Herstellung von

30 Arzneiformen, die eine schnelle Wirkstofffreisetzung erlauben, bekannt.

- 3 -

Es besteht daher ein starkes Bedürfnis, ein Extrusionsverfahren zur Herstellung von Arzneiformen mit regulierter, d.h. wahlweise verzögerter oder auch rascher Wirkstofffreisetzung zur Verfügung zu stellen, welches die Nachteile des Standes der Technik überwindet, insbesondere die Verwendung von nicht biologisch abbaubaren und teilweise sogar umwelttoxischen Trägerstoffen vermeidet. Weitere Aufgaben ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung der Erfindung.

Die Lösung der verfahrensbezogenen Aufgaben liegt in den Merkmalen des Anspruchs 1.

10

Vorteilhafte Ausgestaltungen des erfindungsgemäßen Verfahrens sind in den Verfahrensunteransprüchen definiert.

Erfindungsgemäß wird jetzt ein Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Vorstufen davon mittels Extrusion vorgeschlagen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß die Arzneiform eine den Wirkstoffgehalt im wesentlichen enthaltende Matrix aufweist, die in ihren wesentlichen Eigenschaften durch die Extrusion ausgebildet wird, und ein biologisch abbaubares Polysaccharid und/oder Derivat davon und/oder einen Komplex davon und/oder eine beliebige Mischung der vorgenannten Substanzen mit anderen Substanzen und/oder Sacchariden und/oder Derivaten davon als Bestandteil der Matrix und mindestens eine pharmazeutisch wirksame Substanz umfaßt.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Wirkstofffreisetzung der Arzneiform durch Zusetzen von Hilfsstoffen und/oder Variieren der Extrusionsprozeßparameter wie Temperatur, Düsengeometrie und/oder Extrusionsgeschwindigkeit reguliert.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist die Matrix der erfindungsgemäß hergestellten Arzneiform amorph oder teilamorph.

30

Weiter betrifft die Erfindung in einer bevorzugten Ausführungsform ein Verfahren,

- 4 -

bei dem die erfindungsgemäß hergestellte Arzneiform als Polysaccharid Stärke oder ein Derivat davon, insbesondere amorphe oder teilamorphe Stärke oder ein Derivat davon, in der Matrix umfaßt.

- 5 In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein Herstellungsverfahren, bei dem die Arzneiform eine wasserunlösliche und vorzugsweise quellbare Matrix umfaßt.

- 10 In einer besonders bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei der erfindungsgemäß hergestellten Arzneiform um eine Retardmatrix.

- Weitere bevorzugte Ausführungsformen liegen in einer erfindungsgemäß hergestellten Arzneiform, die eine im wesentlichen der Lapidus-Funktion gehorchende Wirkstofffreisetzung und besonders bevorzugt eine über 24 h oder
15 länger einstellbare Wirkstofffreisetzung aufweist.

- Eine weitere wesentliche Aufgabe der Erfindung liegt in der Bereitstellung einer Arzneiform, die im wesentlichen ohne nicht biologisch abbaubare Inhaltsstoffe auskommt.
20

- Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch eine Arzneiform gelöst, die eine den Wirkstoffgehalt im wesentlichen enthaltende Matrix, die in ihren wesentlichen Eigenschaften durch Extrusion ausgebildet ist, und ein Polysaccharid und/oder ein Derivat davon und/oder einen Komplex davon und/oder eine beliebige Mischung der
25 vorgenannten Substanzen mit anderen Substanzen und/oder Sacchariden und/oder Derivaten davon als wesentlichen Bestandteil der Matrix sowie mindestens eine pharmazeutisch wirksame Substanz umfaßt.

- 30 Weiter betrifft die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneiform als Hilfsstoff bei der Direkttablettierung, zur Herstellung von Granulaten für die

- 5 -

Tablettierung und Kapselfüllung, zur Weiterverarbeitung mittels Spritzgußverfahren und/oder zur Herstellung von Monoblockarzneiformen.

- Während des Extrusionsverfahrens, also unter Anwendung bzw. Ausübung von
- 5 Wärme, von Scherkräften und Druck wird eine amorphe oder teilamorphe Matrix aus den kristallinen oder teilkristallinen Polysacchariden, insbesondere aus Stärke oder Derivaten davon, bzw. aus Mischungen dieser Komponenten generiert. Den Extrusionsbedingungen wie Temperatur, Düsengeometrie und Extrusionsgeschwindigkeit kommen bei der reproduzierbaren Herstellung von
- 10 Arzneiformen, die auf der Extrusion von Polysacchariden und Derivaten davon basieren, eine wichtige Bedeutung zu. Beispielsweise kann native Stärke bei geeigneten Extrusionsbedingungen komplett plastifiziert oder verglast werden, so daß homogene kunststoffartige Formkörper entstehen.
- 15 Bei der Extrusion von Stärke ist eine Heizung nur zu Beginn des Prozesses notwendig. Im weiteren Verlauf des Prozesses wird vorzugsweise die durch die starke Scherung und Friktion entstehende Wärme durch Kühlung abgeführt, um die Temperatur konstant zu halten. Die bei dem erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzten Formulierungen bestehen aus einer Mischung von Polysacchariden
- 20 und/oder Derivaten davon, bevorzugt aus einer Mischung von Stärke und/oder Stärkederivaten, wobei verschiedenste Stärketypen geeignet sind. Des weiteren beinhaltet die Mischung mindestens eine pharmazeutisch wirksame Substanz in Mengen von bis zu 50 % und bevorzugt von bis zu 30 % bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, und kann außerdem noch weitere andere
- 25 Substanzen umfassen. Der gründlich durchgemischten Trockenformulierung sollte Wasser in Konzentrationen von bis zu 15 % zugesetzt werden. Bei Verwendung eines zwangsfördernden Extruders ist ein geringerer Wasseranteil als 15 % ausreichend.
- 30 Nach der gründlichen Durchmischung und dem Zusatz von Wasser sollte die erhaltene Vormischung vorzugsweise klumpenfrei gesiebt werden, um eine

- 6 -

einwandfreie Förderung durch die Stopfschnecke sicherzustellen. Das Anfahren und Reinigen des Extruders kann bspw. mit Maisgrieß erfolgen. Bei der Generierung einer Matrix nach dem erfindungsgemäßen Verfahren sollte die Temperatur am Austritt des Extruders unter Normaldruck 100° C nicht überschreiten, da bei

5 Temperaturen oberhalb von 100° C die Bildung einer porenfreien Matrix nur sehr schwer möglich sein dürfte. Die dem Prozeß insgesamt zuzuführende Gesamtenergie, in Form von Scherkräften, Temperatur, Wärme oder Druck sollte möglichst konstant und zum Erreichen des Glasüberganges ausreichend sein. Die jeweils optimale Schneckendrehzahl und Düsengeometrie kann auf die Mischung aus

10 erfindungsgemäßen Träger und Wasser abgestimmt werden. Bei Extrusionstemperaturen unterhalb von 100° C und geeigneter Schneckendrehzahl erhält man meist durchsichtige und vollkommen amorphe Produkte. Der Grad der Plastifizierung der Wirkstoff/Polysaccharid-, bevorzugt Wirkstoff/Stärke-, Mischungen ist eng mit der Schneckendrehzahl verknüpft. Während unterhalb der

15 kleinsten Drehzahl eine Extrusion nicht mehr möglich ist, führt eine zu hohe Schneckendrehzahl zum teilweisen "Aufpoppen" der Arzneiform.

Das Variieren der Extrusionsprozeßparameter ermöglicht die Herstellung von Arzneiformen nach dem erfindungsgemäßen Verfahren, die eine regulierte

20 Wirkstofffreisetzung aufweisen. Im Sinne der vorliegenden Erfindung bedeutet "reguliert", daß durch das erfindungsgemäße Extrusionsverfahren sowohl rasch freisetzende Arzneiformen als auch verzögert freisetzende Arzneiformen, sog. Retard-Arzneiformen mit Freisetzungszeiten von bis zu 24 Stunden oder länger hergestellt werden können. Neben den bereits genannten Prozeßparametern kommt

25 auch der Verarbeitungstemperatur im Bezug auf die Regulierung der Wirkstofffreisetzung eine wichtige Bedeutung zu. Schnell freisetzende Arzneiformen erhält man z.B. durch Extrusion unterhalb der Verkleisterungstemperatur der jeweils verwendeten Polysaccharide. Da u.a. die Dichte der Matrix die Freisetzung der inkorporierten Wirkstoffe beeinflußt, können entsprechende Retard-Arzneiformen

30 durch teilweise bis vollständige Verglasung, d.h. durch Übergang in den amorphen Zustand, des Polysaccharid-enthaltenden Gemisches bei geeigneten Extrusion-

- 7 -

sionsbedingungen hergestellt werden. Im Gegensatz zu bisher beschriebenen Systemen ist eine solche nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte, amorphe oder teilamorphe Matrix, bevorzugt aus amorpher oder teilamorpher Stärke oder Derivaten davon bzw. aus Mischungen dieser Komponenten, im wesentlichen

5 nicht wasserlöslich, sondern vorzugsweise quellbar und wasserunlöslich. Die pharmazeutisch wirksame Substanz bzw. die pharmazeutisch wirksamen Substanzen können in der Matrix in gelöster, fester oder flüssiger Form vorliegen.

Beispiele für Stärken, die im Rahmen des erfindungsgemäßen

10 Herstellungsverfahrens eingesetzt werden können, sind Tapiokastärke, Weizenstärke, Kartoffelstärke, Starch 1500® (partiell vorverkleisterte/pregelatinisierte Maisstärke vertrieben von der Firma Colorcon), Waxyliis® (Wachsmaisstärke der Firma Roquette), Eurylon 7® (Amylomaissstärke der Firma Roquette), Maisstärke, Acetylstärke.

15 Nach dem erfindungsgemäßen Extrusionsverfahren sind außerdem Arzneiformen erhältlich, die eine durch das Zusetzen von Hilfsstoffen regulierte Wirkstofffreisetzung aufweisen. Zur Beschleunigung der Wirkstofffreisetzung durch Porenbildung in der Matrix können beispielsweise zugesetzt werden:

- 20
- hydrophile oder amphiphile Feststoffe, wasserlösliche Stoffe wie z.B. Natriumchlorid, Lactose, oberflächenaktive Stoffe wie z.B. Natriumlaurylsulfat, Siliziumdioxid (kolloiddispers und/oder als Xerogel),
 - 25 - hydrophile oder amphiphile Flüssigkeiten, Polyglykole wie z.B. Glycerol, Polyethylenglykol, oberflächenaktive Stoffe wie z.B. Polysorbate,
 - Gase wie z.B. Stickstoff, Kohlendioxid.

30 Eine Verminderung der Wirkstofffreisetzung durch Behinderung der Diffusion kann beispielsweise durch Zusetzen folgender Hilfstoffe bewirkt werden:

- lipophile oder amphiphile Hilfsstoffe natürlichen, synthetischen und/oder partialsynthetischen Ursprungs wie z.B. Fette, Fettsäuren, Wachse in festem oder flüssigen Zustand,
- 5 - gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffe,
- Metallseifen wie z.B. Magnesiumstearat.

Des weiteren kann eine Verminderung der Wirkstofffreisetzung durch Ausbildung stöchiometrischer oder unstöchiometrischer Komplexe wie z.B. Jod-Stärke-
10 Komplex, Miltefosin-Amylose-Komplex erreicht werden.

Darüberhinaus kann die Freisetzung der inkorporierten Wirkstoffe durch Einsatz geeigneter Mischungen der Bestandteile der Matrix, bevorzugt durch Verwenden von Mischungen verschiedener Stärken und/oder Derivaten davon, beeinflusst werden.
15 Weitere Faktoren, die die Wirkstofffreisetzung zusätzlich beeinflussen können, sind die Oberfläche des Formkörpers der Arzneiform und deren Partikelgröße bzw. die Verteilung des Wirkstoffes bzw. der Wirkstoffe innerhalb des Partikels.

Die Überprüfung des Verlaufs der Wirkstofffreisetzung zeigt, daß die Freisetzung
20 des Wirkstoffs bevorzugt diffusionsgesteuert ist und der sogenannten Lapidusregel gehorcht, wie die nachfolgend beschriebenen Versuche zeigen. Der Freisetzungsverlauf ändert sich auch nach mehrmonatiger Lagerung der Arzneiformen nicht.

25 Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Arzneiformen können zur Herstellung von Granulaten für die Tablettierung und Kapselfüllung, als Hilfsstoffe zur Direkttablettierung, zur Weiterverarbeitung mittels Spritzgußverfahren und/oder als Monoblockarzneiformen, bei denen die Ausformung des Extrudats durch eine geeignete Anordnung an der Extruderdüse - ähnlich wie bei der Seifenproduktion -
30 erfolgt, verwendet werden. Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht die Herstellung und Verwendung von Monoblockformen. Dabei entsteht ein Extrudat,

das nur an der Oberfläche verglast ist und im Inneren die Wirkstoff-Träger-Mischung in unverändertem Zustand einschließt. Zur Erzielung der jeweils gewünschten, biopharmazeutischen Eigenschaften der Arzneiform können alle für die Herstellung von festen Formen bekannten Hilfsstoffe verwendet werden.

5

Die Trocknung der Arzneiform kann allein über die entstehende Friktionswärme erfolgen, so daß kein finaler Trocknungsschritt notwendig ist. In einem Produktionsextruder, bevorzugt in einem Doppelschneckenextruder, besonders bevorzugt in einem zwangsfördernden Doppelschneckenextruder, können alle

10 Prozeßschritte, wie Dosieren, Befeuchten, Mischen, Extrudieren und Formen kontinuierlich ablaufen. Das erfindungsgemäße Verfahren kann somit den Misch-, Granulier- und Trocknungsprozeß, für den keine zusätzliche Energie aufgewendet werden muß, in einem Gerät vereinigen.

15 Erfindungsgemäß wird auch die Zahl möglicher Inkompatibilitäten reduziert, da die Arzneiform beispielsweise nur einen Trägerstoff, bevorzugt Stärke oder ein Derivat davon, und eine pharmazeutisch wirksame Substanz umfaßt. Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte Matrix verhindert außerdem eine mögliche, ungewollte Entmischung.

20

Die nachfolgenden Beispiele zeigen, daß der Grad der Wirkstoffretardierung über den Prozeß bzw. die Prozeßparameter, den Polysaccharidtyp oder den Zusatz weiterer Hilfsstoffe gut regulierbar ist. Die Beispiele dienen der Veranschaulichung der Erfindung und stellen keine Einschränkungen auf bestimmte Ausführungsformen
25 bzw. Anwendungsbereiche dar. Vielmehr kann man sich weitere Ausführungsformen innerhalb des durch die beigefügten Patentansprüche definierten Schutzzumfangs vorstellen.

Beispiele

- Für die folgenden Beispiele, die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren durchgeführt wurden, wurden verschiedene Polysaccharide mit Zusatz von Koffein als Modellwirkstoff verwendet. Die Extrusionsversuche wurden mit einem 5 Brabender-Einschneckenextruder vom Typ 811201 durchgeführt. Das Gerät besitzt drei voneinander unabhängig temperierbare Segmente, den Einlaßbereich, den Schneckenbereich und die Düse. Es wurde eine Förderschnecke verwendet, ohne Verdichtung, mit einer Schneckenlänge von 22 cm, einem Schneckendurchmesser 10 von 19 mm, einem Kerndurchmesser von 16 mm und einer Ganghöhe von 15 mm. Es wurden Düsen mit verschiedenen Düsendurchmessern zwischen 2,5 bis 7 mm verwendet.
- Die Ansatzgröße betrug bei den Versuchen zwischen 350 und 600 Gramm. Wirkstoff 15 und Stärke wurden in einem Stephanmischer gründlich gemischt, mit 15 % Wasser angefeuchtet und diese Vormischung klumpenfrei gesiebt.
- Temperaturen von ungefähr 65° C im Einlaßbereich des Extruders, von ca. 80° C im Schneckenbereich und von ca. 98° C an der Düse haben sich als eine geeignete 20 Temperaturwahl zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens erwiesen.
- Der Nachweis des Überganges der kristallinen oder teilkristallinen Strukturen der Polysaccharide in amorphe oder teilamorphe Strukturen kann mit Hilfe verschiedener Verfahren nachgewiesen werden.
- 25 Mittels Differential-Thermoanalyse (DSC) kann der Übergang der kristallinen oder teilkristallinen Stärke in den amorphen Zustand detektiert werden. Bei geeigneten Extrusionsbedingungen wird die Stärke vollständig verglast, d.h. sie geht in den amorphen Zustand über. Exemplarisch wurde eine Untersuchung mit Tapiokastärke 30 als Polysaccharid und Koffein als Wirkstoff durchgeführt. Das in Abbildung 1a gezeigte Thermogramm der Vormischung, bestehend aus 90 % Tapiokastärke und 10

% Koffein, mit Wasserzusatz weist noch die typischen endothermen Peaks im Bereich von etwa 65° C auf.

Nach der erfindungsgemäß durchgeführten Extrusion lassen sich keine Peaks im entscheidenden Temperaturbereich feststellen. Daraus ist zu folgern, daß die Stärke
5 vollständig verglast wurde, also in den amorphen Zustand übergegangen ist (siehe Abbildung 1b).

Der Übergang vom kristallinen oder teilkristallinen in den amorphen oder
10 teilamorphen Zustand läßt sich auch mit Hilfe der Röntgendiffraktometrie nachweisen. Für die folgende exemplarische Untersuchung wurde eine Probe, bestehend aus 80 % Kartoffelstärke und 20 % Koffein verwendet. Das in Abbildung 2 dargestellte Röntgendiffraktogramm der Kartoffelstärke-Koffein-Vormischung weist im Bereich um 20° die Signale des
15 kristallinen Anteils der Stärke auf. Nach Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens zeigt das Röntgendiffraktogramm des entsprechenden Extrudats keine Signale mehr, die auf einen kristallinen Anteil der Stärke hinweisen.

In diesem Zusammenhang sei nochmals darauf hingewiesen, daß der Grad der De-
20 strukturierung zum Glas entscheidend für die Freisetzungskinetik der Wirkstoffe ist. Die Überprüfung der Wirkstofffreisetzung erfolgte in einem Blattrührermodell nach USP in den Flüssigkeiten 0,1 N Salzsäure (künstlicher Magensaft mit einem pH-Wert von 1) und in Phosphatpuffer pH 7,2 (künstlicher Darmsaft). In diesem Zusammenhang sei nochmals darauf hingewiesen, daß sich die Extrudate bei der
25 Untersuchung nicht auflösten, sondern lediglich ein Aufquellen der Extrudate beobachtet wurde. Für die folgende beispielhafte Untersuchung zur Bestimmung der quantitativen Wirkstofffreisetzung wurde eine Probe, bestehend aus der kommerziell erhältlichen Stärke Eurylon 7® (Amylomaistärke der Firma Roquette) und einem 30 %igen Anteil an Koffein verwendet. Das Diagramm in Abbildung 3 zeigt den
30 quantitativen Verlauf der Wirkstofffreisetzung. Zum Vergleich wurde auch die Freisetzung von reinem Koffein, unretadiert abgefüllt in eine Kapsel, eingezeichnet.

Man erkennt, daß die Einbettung des Koffeins in die Polysaccharidmatrix eine erhebliche Verzögerung der Freisetzung bewirkt, in diesem Fall ausgehend von ca. 15 Minuten auf etwa 8 bis 10 Stunden für die Gesamtdosis von 25 mg.

- 5 Die Auftragung der freigesetzten Menge gegen die Wurzel der Zeit entsprechend der Lapidusregel läßt einen nahezu geradlinigen Verlauf der Kurven erkennen, und es zeigt sich somit, daß die Wirkstofffreisetzung diffusionsgesteuert erfolgt (s. Abbildung 4).
- 10 Wie bereits beschrieben, läßt sich die Geschwindigkeit der Wirkstofffreisetzung auch über die Art des Polysaccharids bzw. der Polysaccharidmischung regulieren. Im folgenden Beispiel wurde eine Vormischung, bestehend aus Kartoffelstärke und 10 % Koffein für die quantitative Untersuchung der Wirkstofffreisetzung verwendet. Der Wechsel des Stärketyps, zusammen mit der niedrigeren Wirkstoffdosierung,
- 15 führt zu einer deutlichen Verlangsamung der Wirkstofffreisetzung. Das in Abbildung 5 abgebildete Diagramm zeigt, daß das nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte Extrudat eine Wirkstofffreisetzung über einen Zeitraum von 24 Stunden bewirkt.
- 20 Die in Abbildung 6 dargestellte Auftragung entsprechend der Lapidusregel zeigt, daß die Wirkstofffreisetzung diffusionsgesteuert erfolgt.
- Wie bereits oben beschrieben, läßt sich die Dauer und der Verlauf der Gesamtwirkstofffreisetzung regulieren. Sehr lange Wirkstofffreisetzungzeiten, wie etwa 24
- 25 Stunden bei dem vorangegangenen Beispiel, sind im Hinblick auf die Entwicklung eines neuen Retardierungsprinzips als vorteilhaft anzusehen, da man so "Reserven" für extrem gut wasserlösliche Wirkstoffe hat. Die Wirkstofffreisetzung läßt sich, wie bereits mehrfach ausgeführt, durch die verwendeten Polysaccharide bzw. entsprechende Derivaten und Mischungen davon, durch Zusatz von entsprechenden
- 30 Hilfsstoffen und/oder durch die Extrusionsprozeßparameter gezielt beeinflussen.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren lassen sich auch schnellere Wirkstofffreisetzungzeiten erzielen. Die unten stehende Tabelle zeigt exemplarisch, daß durch die Prozeßparameteränderung, wie beispielsweise zu einer unvollständigen Verglasung führt, die Wirkstofffreisetzungzeiten über einen weiten

5 Bereich reguliert werden können.

Tabelle

Polysaccharid	Wirkstoff	Wirkstoff-konzentration	Zeitraum in dem 50% der Wirkstoff-menge freigesetzt wird [min]	Zeitraum in dem Wirkstoff theoretisch freigesetzt wird [h]
Tapiokastärke	Koffein	10% (50 mg)	240	16
Tapiokastärke	Koffein	10% (50 mg)	120	8
Maisstärke	Koffein	30% (50 mg)	195	13
Maisstärke	Koffein	30% (50 mg)	55	3.7

Wie aus dieser Tabelle ersichtlich, lassen sich für gleiche Stärketypen sowohl relativ

20 kurze Wirkstofffreisetzungzeiten, als auch Wirkstofffreisetzungzeiten, die in den Bereich von Retard-Arzneiformen fallen, allein durch Variieren der Prozeßparameter erzielen.

Ansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Vorstufen davon
mittels Extrusion,
- 5 **dadurch gekennzeichnet**, daß die Arzneiform eine den Wirkstoffgehalt im
wesentlichen enthaltende Matrix aufweist, die in ihren wesentlichen Eigenschaften
durch die Extrusion ausgebildet wird, und ein Polysaccharid und/oder ein Derivat
davon und/oder einen Komplex davon und/oder eine beliebige Mischung der
vorgenannten Substanzen mit anderen Substanzen und/oder Sacchariden und/oder
10 Derivaten davon als wesentlichen Bestandteil der Matrix sowie mindestens eine
pharmazeutisch wirksame Substanz umfaßt.
2. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstofffreisetzung der Arzneiform durch
15 Zusetzen von Hilfsstoffen und/oder Variieren der Extrusionsprozeßparameter wie
Temperatur, Düsengeometrie und/oder Extrusionsgeschwindigkeit reguliert wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix amorph oder teilamorph ist.
20
4. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß das Polysaccharid Stärke oder ein Derivat davon ist.
5. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,
25 **dadurch gekennzeichnet**, daß die Matrix wasserunlöslich ist.
6. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix eine Retardmatrix ist.
30
7. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstofffreisetzung der Arzneiform im wesentlichen gemäß der Lapidus-Funktion erfolgt.

8. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,
5 **dadurch gekennzeichnet**, daß die Wirkstofffreisetzung der Arzneiform über bis zu 24 h oder länger einstellbar ist.

9. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine pharmazeutisch wirksame Substanz
10 in gelöster, fester oder flüssiger Form in der Matrix vorliegt.

10. Arzneiform, umfassend eine den Wirkstoffgehalt im wesentlichen enthaltende Matrix, die in ihren wesentlichen Eigenschaften durch Extrusion ausgebildet ist, und ein Polysaccharid und/oder ein Derivat davon und/oder einen
15 Komplex davon und/oder eine beliebige Mischung der vorgenannten Substanzen mit anderen Substanzen und/oder Sacchariden und/oder Derivaten davon als wesentlichen Bestandteil der Matrix sowie mindestens eine pharmazeutisch wirksame Substanz.

20 11. Arzneiform nach Anspruch 10,
dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstofffreisetzung durch Zusatz von Hilfsstoffen und/oder Variationen der Extrusionsprozeßparameter wie Temperatur, Düsengeometrie und/oder Extrusionsgeschwindigkeit reguliert ist.

25 12. Arzneiform nach Anspruch 10 oder Anspruch 11,
dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix amorph oder teilamorph ist.

13. Arzneiform nach einem der Ansprüche 10 bis 12,
dadurch gekennzeichnet, daß das Polysaccharid Stärke oder ein Derivat davon ist.
30

14. Arzneiform nach einem der Ansprüche 10 bis 13,
dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix wasserunlöslich ist.

15. Arzneiform nach einem der Ansprüche 10 bis 14,
5 **dadurch gekennzeichnet**, daß die Matrix eine Retardmatrix ist.

16. Arzneiform nach einem der Ansprüche 10 bis 15,
dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstofffreisetzung im wesentlichen gemäß der
Lapidus-Funktion erfolgt.

10

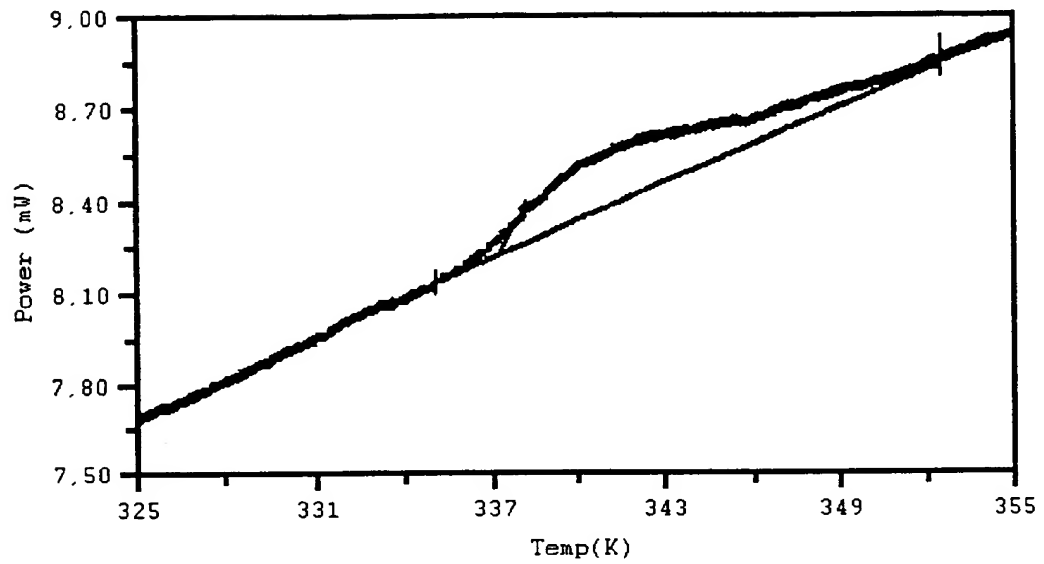
17. Arzneiform nach einem der Ansprüche 10 bis 16,
dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstofffreisetzung über bis zu 24 h oder länger
eingestellt ist.

18. Arzneiform nach einem der Ansprüche 10 bis 17,
15 **dadurch gekennzeichnet**, daß mindestens eine pharmazeutisch wirksame Substanz
in gelöster, fester oder flüssiger Form in der Matrix vorliegt.

19. Verwendung der Arzneiform nach Anspruch 10 bis 18 zur
20 Herstellung von Granulaten für die Tablettierung und Kapselfüllung, zur
Weiterverarbeitung mittels Spritzgußverfahren, als Hilfsstoff zur Direkttablettierung
und/oder zur Herstellung von Monoblockarzneiformen.

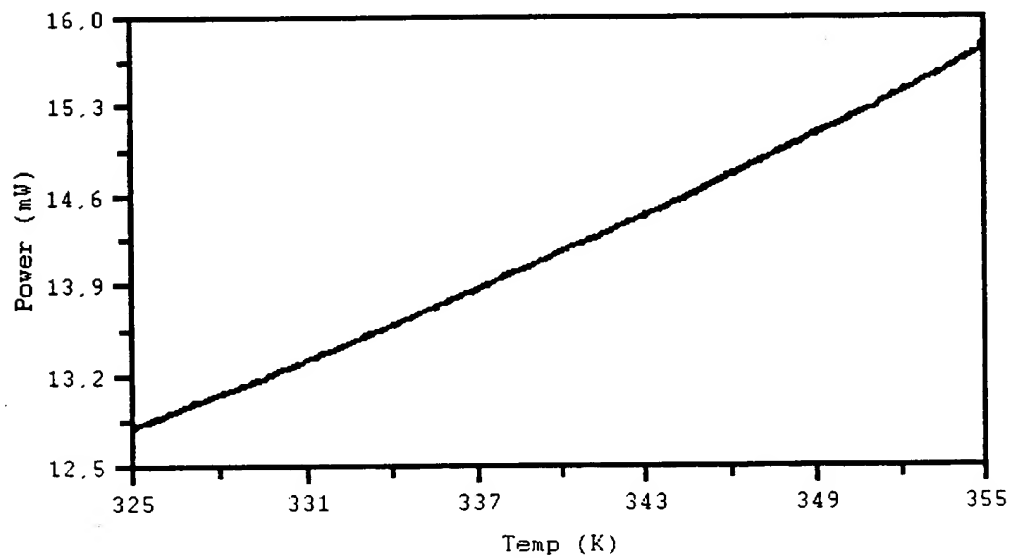
DSC-Daten der Extrudermischung aus 90% Tapiostärke und 10% Koffein

Abb. 1a



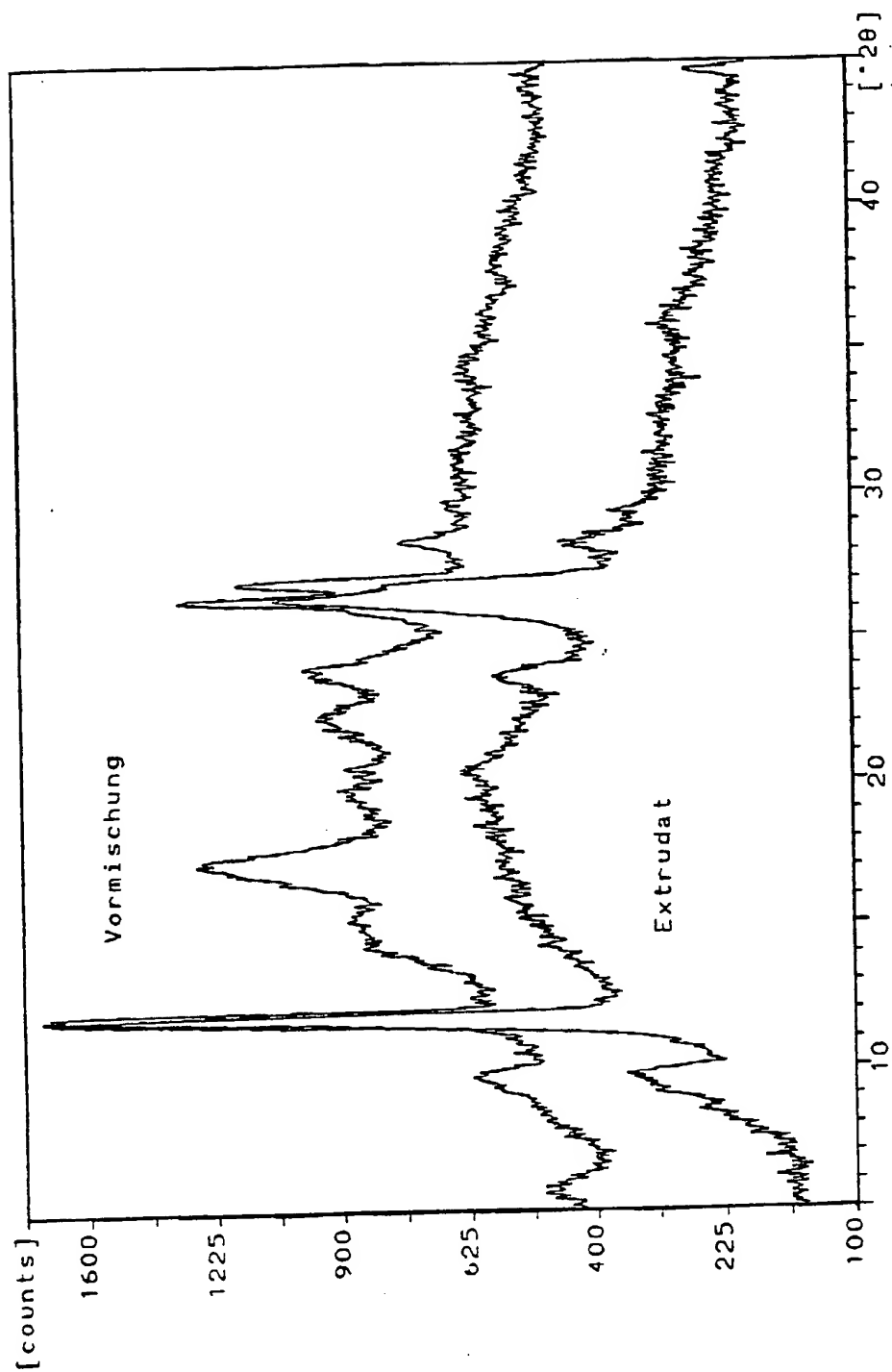
DSC-Daten des Extrudates aus 90% Tapiostärke und 10% Koffein

Abb. 1b



THIS PAGE BLANK (USF)

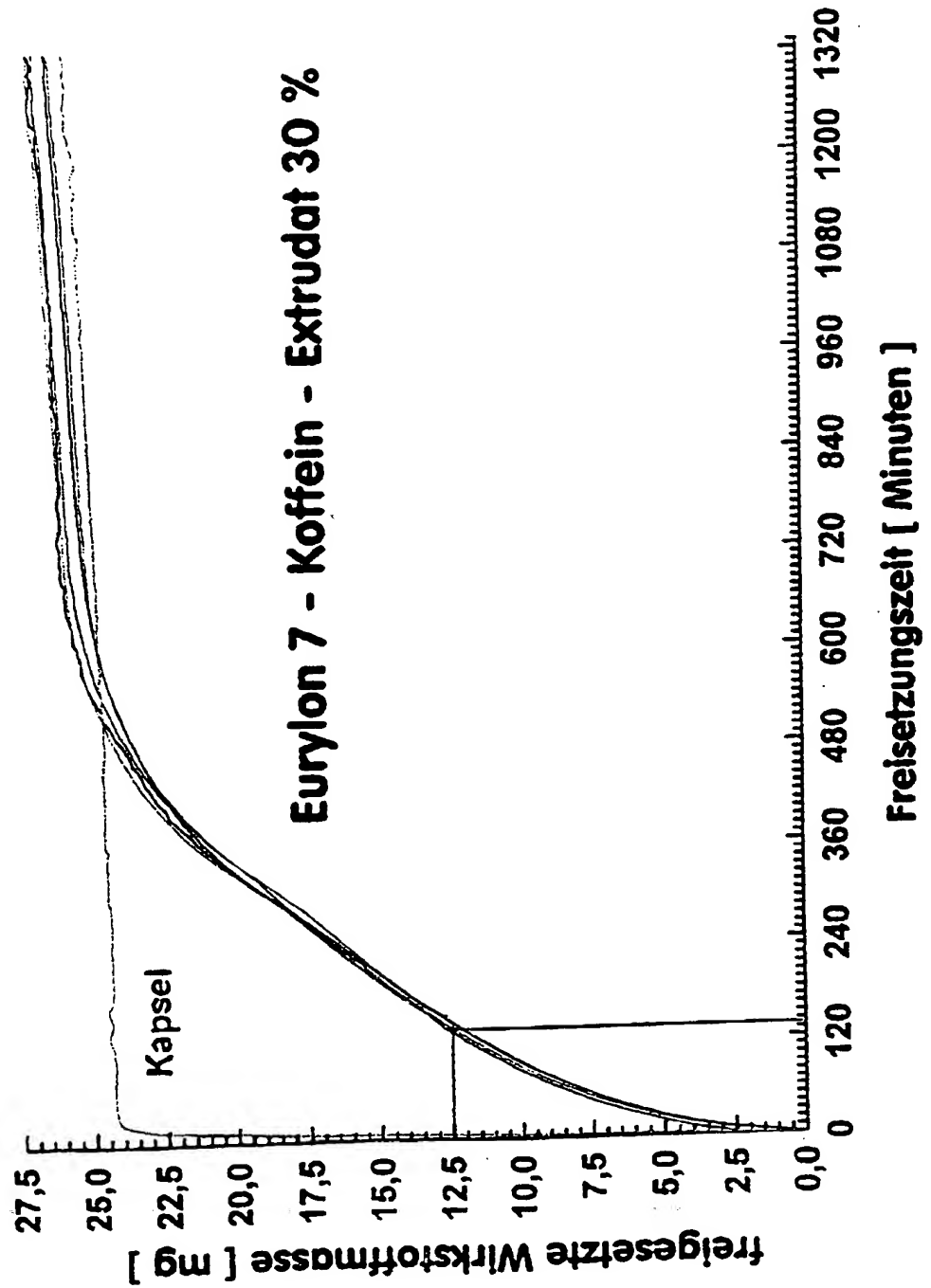
Röntgendiffraktogramm der Vormischung und des Extrudates
aus 80% Kartoffelstärke und 20% Koffein



THIS PAGE BLANK (USPTO)

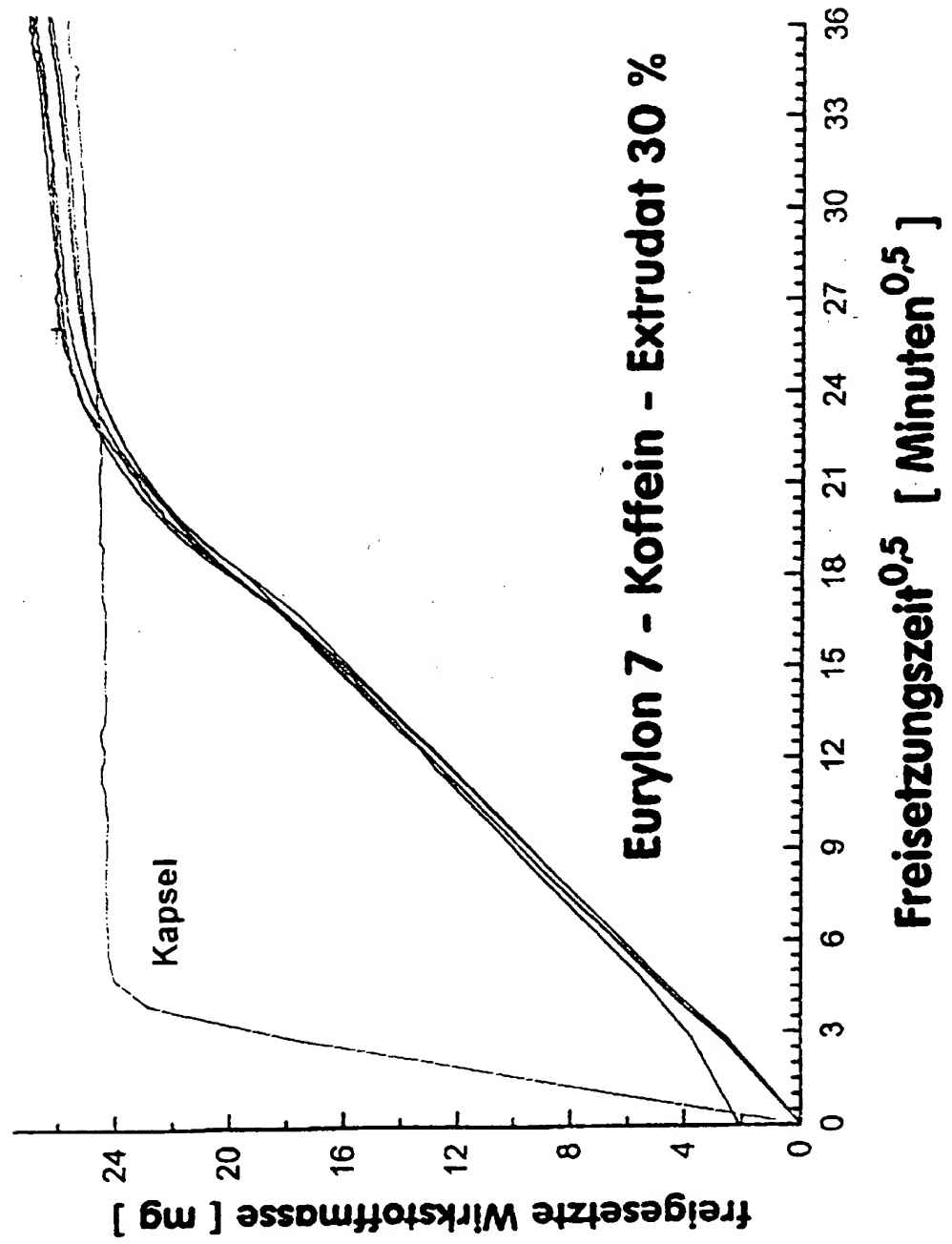
3/6

Quantitativer Verlauf der Wirkstofffreisetzung eines
Extrudates aus Eurylon 7 und 30% Koffein



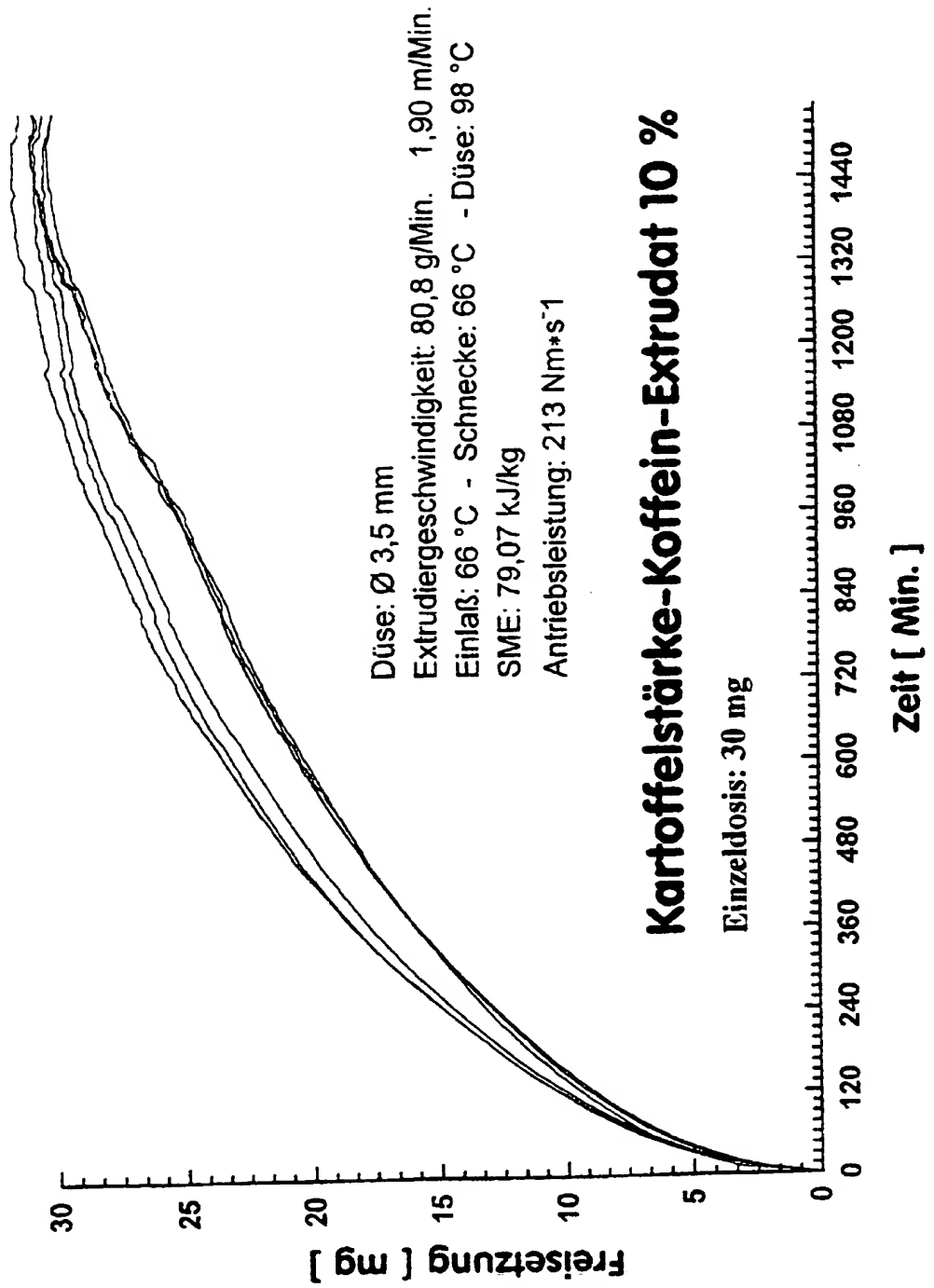
THIS PAGE BLANK (USPTO)

Lapidus-Auftragung der Wirkstofffreisetzung eines Extrudates
aus Eurolyn 7 und 30% Koffein



THIS PAGE BLANK (USPTO)

Quantitativer Verlauf der Wirkstofffreisetzung eines Extrudates
aus Kartoffelstärke und 10% Koffein

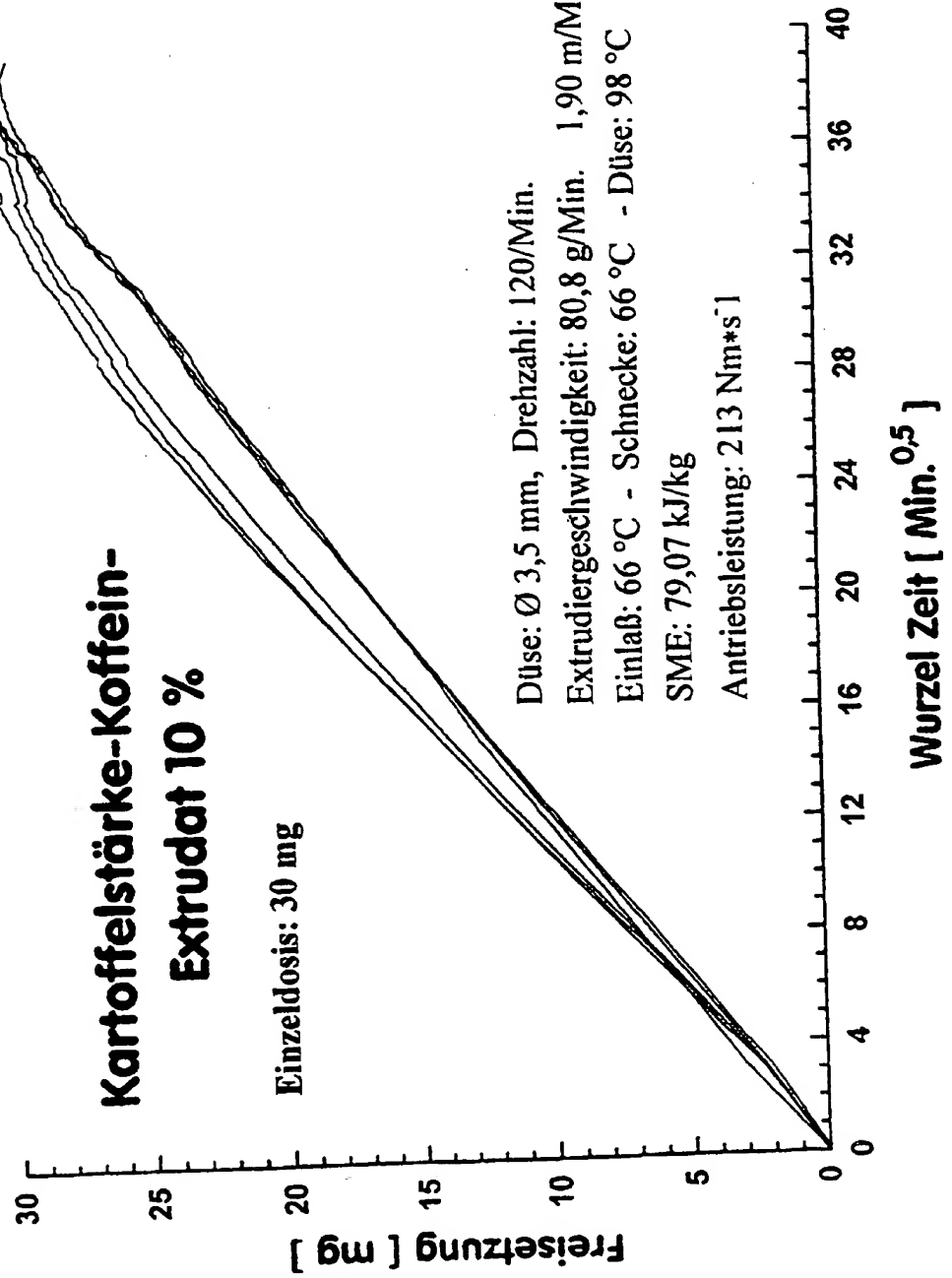


THIS PAGE BLANK (USPTO)

Lapidus-Auftragung der Wirkstofffreisetzung eines Extrudates
aus Kartoffelstärke und 10% Koffein

Kartoffelstärke-Koffein- Extrudat 10 %

Einzeldosis: 30 mg



THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No.

PCT/EP 00/03612

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 92 15285 A (WARNER LAMBERT CO) 17 September 1992 (1992-09-17) page 11, line 8 -page 14, line 25 page 17, line 34 -page 18, line 15 page 23, line 35 -page 27, line 21 page 28, line 4 -page 30, line 21; example 1 figures 1-3,5,6 page 34, line 15 -page 35, line 18 figure 10 claims 1-41 ---	1-19
X	US 4 612 009 A (DROBNIK JAROSLAV ET AL) 16 September 1986 (1986-09-16) column 1, line 67 -column 2, line 5 column 2, line 63 -column 3, line 26; example 1 --- -/--	1,4,11, 13



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 September 2000

Date of mailing of the international search report

06/10/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muller, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/03612

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 10762 A (NAPPER JAMES ALBERT ;ROUSSEAU LAURENCE (GB); SMITHKLINE BEECHAM PL) 19 March 1998 (1998-03-19) page 9; example 4 -----	1,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/03612

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9215285 A	17-09-1992	AU 1589492 A	06-10-1992
US 4612009 A	16-09-1986	CH 671337 A	31-08-1989
		DE 3521893 A	19-12-1985
		GB 2160422 A, B	24-12-1985
WO 9810762 A	19-03-1998	AU 4128897 A	02-04-1998
		BR 9711734 A	24-08-1999
		CN 1235544 A	17-11-1999
		CZ 9900832 A	11-08-1999
		EP 0929301 A	21-07-1999
		NO 991194 A	11-03-1999
		PL 332074 A	30-08-1999
		ZA 9708133 A	12-04-1999

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 92 15285 A (WARNER LAMBERT CO) 17. September 1992 (1992-09-17) Seite 11, Zeile 8 -Seite 14, Zeile 25 Seite 17, Zeile 34 -Seite 18, Zeile 15 Seite 23, Zeile 35 -Seite 27, Zeile 21 Seite 28, Zeile 4 -Seite 30, Zeile 21; Beispiel 1 Abbildungen 1-3,5,6 Seite 34, Zeile 15 -Seite 35, Zeile 18 Abbildung 10 Ansprüche 1-41	1-19
X	US 4 612 009 A (DROBNIK JAROSLAV ET AL) 16. September 1986 (1986-09-16) Spalte 1, Zeile 67 -Spalte 2, Zeile 5 Spalte 2, Zeile 63 -Spalte 3, Zeile 26; Beispiel 1	1,4,11,13

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. September 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

06/10/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Muller, S

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 10762 A (NAPPER JAMES ALBERT ;ROUSSEAU LAURENCE (GB); SMITHKLINE BEECHAM PL) 19. März 1998 (1998-03-19) Seite 9; Beispiel 4 -----	1,10

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/03612

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9215285 A	17-09-1992	AU 1589492 A	06-10-1992
US 4612009 A	16-09-1986	CH 671337 A	31-08-1989
		DE 3521893 A	19-12-1985
		GB 2160422 A, B	24-12-1985
WO 9810762 A	19-03-1998	AU 4128897 A	02-04-1998
		BR 9711734 A	24-08-1999
		CN 1235544 A	17-11-1999
		CZ 9900832 A	11-08-1999
		EP 0929301 A	21-07-1999
		NO 991194 A	11-03-1999
		PL 332074 A	30-08-1999
		ZA 9708133 A	12-04-1999

THIS PAGE BLANK (USPTO)